Die Beeinflussung des postrotatorischen Nystagmus durch Bonamine

(Nystagmographische Studie)

Hannelore Bock

1965

Aus der Universitäts Hals-Nasen-Ohren-Klinik Frankfurt am Main
Direktor: Prof. Dr. med. R. Mittermaier

DIE BEEINFLUSSUNG DES POSTROTATORISCHEN NYSTAGMUS DURCH BONAMINE
(Nystagmographische Studie)

Patientenuntersuchungen mit nystagmographischer Registrierung des postrotatorischen Nystagmus vor und nach Gaben des Medikaments Bonamine (1-p-Chlorbenzhydryl-4-m-methylbenzyl-piperazin) in Tablettenform.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Hannelore Bock
aus Kassel

Frankfurt am Main
1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Dekan: Prof. Dr. H. Frick
Referent: Prof. Dr. H.-G. Boenninghaus
Korreferent: Prof. Dr. R. Mittermaier
Prof. Dr. M. Kuck
Mündliche Prüfung: 3o. September 1965

Meinem Vater

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Physiologische Grundbetrachtung und Problemstellung	3
II.	Der Nystagmus und seine Beeinflussung durch Pharmaka	6
III.	Bonamine	
	a) Bisherige Erfahrungen mit diesem Medikament	12
	b) Pharmakologische Struktur und physiologische Eigenschaften	14
IV.	Die experimentelle Drehprüfung	
	a) Der Rotationstest	17
	b) Die Nystagmographie	2o
V.	Methodik	22
VI.	Ergebnisse	
	a) Statistische Grundlagen	25
	b) Tabellarische Darstellung	27
VII.	Diskussion	
	a) Bonamine-Versuche	29
	b) Placebo-Versuche	35
VIII.	Einfluß des Bonamine auf den Spontannystagmus	37
IX.	Zusammenfassung	47
X.	Literaturverzeichnis	48

I. Physiologische Grundbetrachtung und Problemstellung

Der Schwindel d.h. die Empfindung einer Gleichgewichtsstörung ist das subjektive Leitsymptom einer Vestibulariserkrankung. Nur auf Grund genauer anamnestischer Erhebungen kann man zu einer Klärung des Begriffes "Schwindel" kommen und damit die Möglichkeit einer erfolgversprechenden Behandlung erhalten.

So versuchte FRENZEL (17) in die Vielzahl der Erscheinungen des Schwindels eine klärende Ordnung zu bringen und prägte ein Schema, das zwei grobe Unterteilungen aufweist:

1. der ohnmachtsähnliche Schwindel (diffuser vasomotorischer Hirnschwindel) und
2. der Vestibularisschwindel

Bei dem ohnmachtsähnlichen Schwindel findet man im allgemeinen keine pathologischen Befunde bei der Prüfung der Vestibularisfunktion (BOENNINGHAUS (8)), jedoch bei dem vestibulären Schwindel.

Der Vestibularisschwindel entsteht, wenn Reize aus der Tast- und Fühlsphäre, der optischen Sinnessphäre und dem Vestibularapparat nicht mehr untereinander koordiniert, sondern falsch verarbeitet werden. Der Schwindel vestibulärer Genese wird somit als irrige Empfindung des Subjekts im Verhältnis zum Objekt oder der Objekte im Verhältnis zum Subjekt bezeichnet, als Orientierungsverlust der mit Zeichen des neurovegetativen Systems einhergeht (STENGER (61)).

Die Aufgabe des Vestibularsystems liegt demnach in der Raumorientierung, die auf Grund der Rezeptoren der Bogengänge, des Sacculus und des Utriculus und der Verbindung des Nervus vestibularis mit dem Zentralnervensystem möglich ist. Diese vestibulären Rezeptoren sind also Mechanorezeptoren. Auf translatorische (lineare oder progressive) Beschleunigungen sprechen die Sinnesendstellen des Sacculus und Utriculus an, die der Perception unserer Lage oder Stellung im Raum, bestimmt durch den Neigungswinkel des Kopfes, zur Richtung der Schwerkraft dienen. Auf rotatorische Beschleunigung reagiert der Bogengangsapparat.

Der vestibuläre Schwindel gehört zu dem Symptomenkomplex, der uns unter dem Begriff Nausea bekannt ist (M.H. FISCHER (14)). Als Folge einer Interferenz der Erregung mehrerer Bogengangspaare und der Otolithen kommt es zu einer disharmonischen vestibulären Erregung in mehreren Ebenen des Raumes, die wiederum eine Erregung corticaler und subcorticaler vegetativer Zentren bedingt (BOENNINGHAUS (8)). Die Übelkeit und das Erbrechen wird auf eine Verbindung der Vestibularis-kerne mit dem Vaguskerngebiet zurückgeführt. Die Stärke der Mißempfindung und der vegetativen Störungen ist vor allem von der Dauer des Beschleunigungsreizes (auch bei kleinen Reizstärken) bestimmt (MITTERMAIER und ROSSBERG (41)).

Die gesteigerte vestibuläre Erregbarkeit fördert demnach das Zustandekommen der Kinetosen (Seekrankheit bzw. Nausea, Flug- oder Luftkrankheit und Eisenbahn- bzw. Autokrankheit). Die herabgesetzte vestibuläre Erregbarkeit mindert die Anfälligkeit. Bei Säuglingen

und Kleinkindern finden wir (bis zum 3. Lebensjahr), bedingt wahrscheinlich durch die unvollständige Myelinisierung der zentralen Leitungsbahnen, eine verminderte Empfindlichkeit, im 8. Lebensjahr jedoch sind bereits 8o % der Kinder reisekrank. Genauso wenig anfällig wie kleine Kinder sind alte Menschen, Frauen leiden mehr unter der Reisekrankheit als Männer.

Die Anfälligkeit für Kinetosen kann erworben sein z.B. als Folge einer Virus-Encephalitis oder Commotio oder Contusio cerebri. Auch inkretorische Störungen (z.B. Menses, Menopause) können die Empfindlichkeit gegenüber Bewegungs- und Lagebelastungen erhöhen (ROSSBERG (56)).

Zur Bekämpfung der Erscheinungen der Kinetosen wurden eine Reihe von Medikamenten entwickelt. In der folgenden Studie wollen wir die Beeinflussung des postrotatorischen Nystagmus durch Bonamine (Firma Pfizer) prüfen.

II. Der Nystagmus und seine Beeinflussung durch Pharmaka

Auf Grund der Verbindung des Nervus vestibularis mit den Ursprungszellen der Augennerven - ausgehend vom Deiterschen Kern über die Verbindungsfasern zum dorsalen Längsbündel und dann zu den drei Augenmuskelkernen, und außerdem auf Grund eines zweiten Weges über die Formatio reticularis - äußert sich eine vestibuläre Reizung durch eine Bewegung der Augen. Diese besteht aus einer langsamen Komponente, der sog. Deviation und einer rascheren Komponente, dem Nystagmus. Da sowohl bei der Beobachtung, wie auch bei der kurvenmäßigen Registrierung die Rucke das auffälligere Phänomen sind, wird allgemein der gesamte Bewegungsablauf nach seiner raschen Komponente beurteilt und als seine Schlagrichtung bezeichnet man die Richtung der raschen Komponente (TRINCKER (62)).

Die Beobachtung des Nystagmus bildet schon früh den Ausgangspunkt für pharmakologische Experimente, mit deren Hilfe man sowohl die Funktionsweise des Vestibularapparates als auch den Angriffspunkt der Pharmaka im vegetativen Nervensystem erforschen wollte.

WASOWSKI (66, 67) beobachtete beim Kaninchen und Meerschweinchen oscillatorisches Augenzittern und eine bedeutende Herabsetzung der kalorischen Probe nach Verabreichung großer Dosen Adrenalin. Dieselbe Reaktion, jedoch schwächer, verursacht Ephetonin beim Kaninchen. Durch Pernoctan entsteht schon bei geringen Dosen (o,8 ccm) beim Kaninchen ein Spontannystagmus.

Nicht nur auf Tierexperimente beschränkten sich die Otologen. Schon 1911 veröffentlichte BÁRÁNY (2) Ergebnisse über Untersuchungen bei Bewußtlosen und in Narkose. Bei leichter Störung des Bewußtseins ist noch deutlich ein Nystagmus auslösbar, gewöhnlich verbunden mit einer Deviation der Augen in Richtung der langsamen Bewegung. Bei tiefer Bewußtlosigkeit ist der Nystagmus aufgehoben und es kommt nur eine Deviation der Bulbi in der Richtung der langsamen Bewegung zustande. In leichter Narkose kann man beim Menschen noch Nystagmus auslösen, meist ist allerdings auch in leichter Narkose die rasche Bewegung des Nystagmus sehr unregelmäßig oder fehlt vollständig. Ist die Narkose mitteltief, dann fehlt die rasche Bewegung stets, während die langsame Bewegung noch erhalten ist.

SCHWARTZ (6o) prüfte einige Gifte und konnte experimentell nachweisen, daß Atropin und Pilocarpin das Labyrinth, die Augenmuskeln und ihre Kerne nicht angreifen. Ihr Angriffspunkt liegt an den Kernen des Nervus vestibularis, deren Erregbarkeit sie ändern. Das Papaverin läßt den Nystagmus umschlagen, es greift an den Kernen der Augenmuskeln, an denen des Nervus vestibularis und an den Augenmuskeln selbst an. Das Nikotin hemmt den Nystagmus, greift an den Augenmuskeln und ihren Kernen an.

Der bei 12 Kranken während einer Avertinbasisnarkose von WASOWSKI (65) beobachtete Spontannystagmus ist der gleiche wie bei der Äthernarkose.

MIODONSKI (31) beschreibt das Auftreten eines Vertikal-Nystagmus 2o Minuten nach einer subcutanen Injektion von 0,02 g Eukodal. Seine Vermutung wurde bestätigt, daß auch nach Scophedal, das Eukodal enthält, der Vertikal-Nystagmus auftritt.

1957 machte BLOMBERG (5, 6) Versuche mit Evipan. Nach Injektion einer kleinen Dosis (ca. 1 ml einer 10 %igen Lösung) von Evipan entsteht ein "gaze-nystagmus" bei einer seitlichen Augendeviation von ca. 20° nach einer der beiden Seiten in der Horizontalebene. Dieser Evipaneffekt wurde gefunden in 56 % von 100 normalen Personen. Aber auch die Ungleichheit der Labyrinthsensibilität scheint sich auf den Evipannystagmus auszuwirken und zwar durch eine verlängerte Dauer gewöhnlich besonders stark bei der lateralen Augendeviation zu der Labyrinthseite, die der nicht oder geringer erregbaren gegenüber liegt. So konnte man nachweisen, daß durch Evipan der zentrale Ausgleichsmechanismus bei ungleicher Sensibilität der Vestibularapparate zeitweilig unterdrückt wird und damit Evipan als eine Nachweismöglichkeit bei Verletzungen des Vestibularsystems dienen kann.

Für JATHO (24) war es von Interesse, welche zentralen Reaktionen bei der Alkoholintoxikation folgen können. Er bediente sich einer besonderen Untersuchungsmethode: Schüttel- und Drehbewegungen mit stufenweise ansteigender Winkelgröße und Schnelligkeit wurden auf den Kopf übertragen und wirkten somit auf den horizontalen Bogengang als kleinste kurzzeitige Drehreize. Die Vergrößerung der Amplituden ließen den Schluß zu, daß derartige Übererregbarkeit Ausdruck einer Enthemmung ist infolge Lähmung des Regulationsprinzips, das die nystagmischen Reaktionen zügelt.

Da der Nystagmus Ausdruck einer vestibulären Erregung ist, kann man ihn provozieren durch Erregung der Bogengänge infolge von Beschleunigung bzw. Verzögerung. Nach MITTERMAIER (34) sind derartige Untersuchungen am besten

auf dem elektrisch angetriebenen Drehstuhl nach Fischer-Tönnies auszuführen. Der Ablauf des experimentell hervorgerufenen Nystagmus ist ein rhythmisch-phasenhaftes, allmählich schwächer werdendes Auspendeln. Bei den Drehprüfungen ist der unmittelbar nach dem Abstoppen auftretende Nachnystagmus nur die erste Phase des gesamten Vorganges, die zunächst einmal die unmittelbare Antwort des Receptors auf den Reiz darstellt. Nach einer kurzen Pause folgt die 2. Phase, die Ausdruck einer Gegenregulation und damit einer zentralen Nachwirkung ist.

Auf Grund dieser physiologischen Tatsache wurden mannigfache rotatorische Untersuchungen unternommen.

1932 berichtete ROSS (51) von der Unbeeinflußbarkeit der Dauer des Drehnachnystagmus durch mäßige Gaben von Pilocarpin, Nikotin, Morphin, Campher, Atropin, Cocain, Pikrotoxin, Apomorphin und Coffein.

Nach Verabreichung von Vasano und Peremesin konnte POMMEREHNE (49) eine starke Heraufsetzung der Reizschwelle bis zum Auftreten eines lebhaften Spontannystagmus beobachten.

Atropin und Suprimal verringern beide die Dauer der zentralen Nachwirkungen, während die Sensibilität in dem peripheren Organ dieselbe bleibt (DE WIT (71)).

Adalin (0,5 g) verstärkte den postrotatorischen Nystagmus. Der Autor erwägt die Lähmung der supranukleären, hemmenden Zentren des Vestibularsystems. Die geringere Verstärkung des postrotatorischen Nystagmus durch 1 g Adalin wird durch den hypnotischen Effekt des Adalins erklärt (GREEF (19)).

Im Rahmen der Hypnotica wurden außer Adalin noch Evipan und Luminal geprüft. Da die Schlagfolge und die Anzahl der Schläge nach peroraler Verabreichung von 0,25 g Evipan größer wurde, besonders in der 2. Phase, die Amplitude der Schläge aber verringert war, schließt man auch hier auf eine Enthemmung des Nystagmus durch Anlähmung der supranukleären Zentren, die sich in der 2. Phase stärker auswirkt (BRANDAU (9)).

DIEDERICH (12) prüfte Luminal und konnte nachweisen, daß das Medikament eine Lockerung des postrotatorischen Nystagmus in beiden Phasen herbeiführt, die in einer Steigerung der Nystagmusdichte und der absoluten Nystagmusschlagzahl zum Ausdruck kommt. Daraus schließt man, daß durch Luminal im Stammhirn gelegene nystagmushemmende Funktionszentren oder Bahnen ausgeschaltet werden.

RIECKER (5o) glaubt, diese Hypothese bestätigen zu können, denn er konnte bei gesunden Versuchspersonen regelmäßig einen richtungswechselnden Lagenystagmus hervorrufen.

Interessant ist die Beobachtung des postrotatorischen Nystagmus nach Applikation von 0,2 g Coffein peroral, im Vergleich zu den drei oben genannten Hypnotica. Auch hier wird der postrotatorische Nystagmus verstärkt und aufgelockert. Eine zweite Auswertung der Versuchsergebnisse über die absolute Schlagzahl bestätigt das Resultat. Diese Reaktion versucht man durch höhere Erregbarkeit des zentralen Teils des Vestibularsystems zu erklären (ZIELINSKY (73)).

Ein Phenothiazinderivat der Perazinreihe (Torecan Sandoz) wurde auf seine antivertiginöse Eigenschaft untersucht, nachdem es sich bereits als stark antiemetisch wirkendes Pharmakon erwiesen hatte. PFALTZ (47) wies nach, daß Torecan keine objektivierbare Wirkung auf die physiologische Nystagmusbereitschaft eines gesunden Individuums ausübt, die Nystagmusschwelle wird nicht erhöht, Nystagmusamplitude und -Frequenz werden nicht gesenkt. Jedoch bei Patienten mit vestibulären Funktionsstörungen konnte man eine Beeinflussung des vestibulären Tonusausgleiches feststellen.

Die Minderung des Nystagmus postrotatorius I und besonders des Nystagmus postrotatorius II in Dauer und Schlagzahl durch Gabe von 1oo mg Vomex A glaubt BOENNINGHAUS (7) auf Herabsetzung der Erregbarkeit der vestibulären Zentren im Stammhirn zurückführen zu können.

Ceroxalat (Peremesin) in der Dosis von o,3 g führt zu einer Nystagmussteigerung und zu einer Abnahme der Drehempfindung (BOENNINGHAUS (7)).

III. Bonamine

a) Bisherige Erfahrungen mit diesem Medikament

Die günstige Wirkung der Antihistamine Vomex A (das identisch ist mit dem im Ausland als Dramamin bekannten Präparat) und des Ceroxalats (Peremesin) bei den Kinetosen veranlaßte zu experimentellen Prüfungen weiterer Antihistamine u.a. des Bonamine, das auch gegen die Seekrankheit wirksam sein soll. Es wurden Testungen durchgeführt bei Truppentransporten zwischen New York und Bremerhaven von 16 92o Soldaten. Dabei erwies sich Bonamine zwischen 25 anderen Präparaten hinsichtlich der Wirkung und der Verträglichkeit als das Medikament mit dem besten Erfolg. Als objektives Kriterium für die Seekrankheit diente das registrierte Erbrechen (CHINN (11)).

HANDFORD (22) konnte bei ähnlichen Schiffstransporten von New York nach Bremerhaven 15o Personen mit Bonamine testen. Es ergab sich, daß bei 43,3 % von 15o Personen das Medikament einen signifikanten Schutz ohne Nebenwirkungen bot. Meclicine = Bonamine zeigte auch bei einem Test an Besatzungsmitgliedern des schwedischen Schiffes Äesvsnabben bei schwerer See auf dem Nordatlantik ohne jeden weiteren Medikamentenzusatz ein Minimum an Nebenwirkungen trotz deutlicher Reduzierung der üblichen Erscheinungen der Seekrankheit (C. ARNER (1)).

Nach FLADUNG (15) konnte in 55 von 64 (86,5 %) Fällen ein sicherer Schutz gegen Nausea erzielt werden.

Aber nicht nur gegen die Kinetosen und deren Erscheinungen wird das Medikament verwendet. Bei Durchsicht der Literatur fällt dem Leser auf, daß Bonamine vor allem auch gegen eine Erscheinung verwandt wird, die zwar in dem Symptomenkomplex der Nausea enthalten ist, aber nicht unbedingt beherrschend sein muß: das Erbrechen.

Das Erbrechen ist ein Symptom der Emesis gravidarum. Bonamine bei 100 graviden Patientinnen, die unter Übelkeit und Erbrechen litten, angewandt, konnte in 88 % der Fälle das Erbrechen zum Stillstand bringen. Diese Erfolgsquote stimmt überein mit Ergebnissen von BASS (9o %) und McKENNA (91 %) (C. Mcl. MULHERIN (43)).

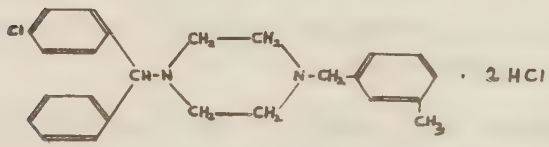
Auch GRUND (2o) und ZETZMANN (72) berichten von positiven Behandlungserfolgen.

Bonamine findet jedoch auch bei der Behandlung des postoperativen Erbrechens (NIEDERMAYER (44), J. J. KINNEY (27)), gegen das Erbrechen nach der Pneumenzephalographie (WENDLAND (69), H. L. BISCHOF (4)), beim radiogenen Erbrechen (LAU und BERGMANN (28)) und bei der Behandlung von Schwindelzuständen auf der Basis zentraler Arteriosklerose Verwendung (L. WEIL (68)).

b) Pharmakologische Struktur und physiologische Eigenschaften

Diese klinischen Untersuchungsergebnisse wecken das Interesse an der pharmakologischen Struktur dieses so vielseitig verwendbaren Medikamentes Bonamine (im Ausland unter dem Namen Meclicine und UCB 5o62 bekannt).

Das Produkt wird synthetisch hergestellt. Bonamine gehört einer neuen Klasse von Antihistaminen an, die außer dem Diäthyl-Diamin-Kern drei Benzolringe einschließt: Es ist das Dichlorhydrat von 1-p-Chlorbenzhydryl-4-m-methylbenzyl-diäthylen-diamin, mit der Strukturformel



Es ist eine weißliche mikrokristalline Substanz, die schwach löslich ist in warmen leicht gesäuerten Wasser, unlöslich in Äther und Aceton (MORREN und Mitarbeiter, nach G. VERDONK (64)).

Bonamine zeichnet sich pharmakologisch gesehen durch eine außergewöhnlich hohe Kraft der antihistaminischen Neutralisation und durch eine Aktionsdauer aus, die sonst nicht erreicht ist in Verbindung mit einer mittleren Toxizität. Die Neutralität tödlicher Histamin-

dosen zeigte P'AN (46) am Meerschweinchen: In Schutztesten gegen die Letaldosen intravenös gespritzten Histamins konnte Meclicine 100 und 66 % der Meerschweinchen am Ende von 24 bzw. 72 Stunden schützen.

Nach 6 Monaten zeigten Hunde, die täglich - 6 mal in einer Woche - durch eine Magensonde Bonamine erhielten, keine pathologischen Befunde im Blutbild (haematologisch und biochemisch) bei Leberfunktionstesten und Nierenfunktionstesten (P'AN (46)). Auch bei Menschen konnte man nach mehreren Behandlungswochen mit mittleren und starken Dosen keinerlei Spur eines schädlichen Einflusses bei morphologischen Untersuchungen des Blutes und Urins feststellen (VERDONK (64)).

Die Wirkung des Medikamentes auf den Blutdruck wurde an weiblichen Katzen demonstriert: Mit einer Dosis von 3 mg/kg war Meclicine fähig, die Antwort des Vasodepressors auf Histamine zu unterdrücken. Das Pharmakon läßt leicht blockierende Wirkung gegen Acetylcholin sehen (P'AN (46)).

Die Wirkungsdauer von Meclicine beim Meerschweinchen wurde untersucht mittels der Histamin-Aerosol-Methode. Eine einzige perorale Verabreichung von 5 mg/kg war nach 72 Stunden noch immer wirksam (De JONGH (25)).

Die lang andauernde Wirkung des Medikamentes wird auch von den Autoren HANDFORD (22), EVRARD (13), De JONGH (25) und VERDONK (64) bestätigt.

Im November 1962 gab das Schwedische Gesundheitsministerium eine Mitteilung an die schwedische Ärzteschaft heraus, die vor der Anwendung von Meclicine während der

Schwangerschaft warnte. Die Warnung wurde ausgesprochen, weil nach Untersuchungen von WINBERG (7o) ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten kindlicher Mißbildungen und der Meclicine-Einnahme der Mutter während der Schwangerschaft angenommen wurde. Auch ROSSBERG (57) weist im Zusammenhang mit anderen Medikamenten auf die Möglichkeit einer teratogenen Wirkung des Bonamine hin. Auf dem Brüsseler Symposion vom 1. 6. 1963 über "Teratogenese und Medikamente" kam man jedoch auf Grund neuer Untersuchungen zu dem Resultat, daß teratogene Wirkungen des Meclicins beim Menschen nicht erwiesen sind.

Auf Grund der Beobachtung der pharmakologischen und physiologischen Eigenschaften dieses Medikamentes kann man schließen, daß der Antihistaminkörper sowohl das Brechzentrum im Pons als auch das Labyrinthsystem des Innenohres beeinflußt.

Die Wirkung des Bonamine auf das Labyrinthsystem war Thema für zwei experimentelle Untersuchungen. Einmal wurde kalorisch und galvanisch die Sensibilität und die Reaktion des peripheren Endorgans im Labyrinth geprüft (L.B. GUTNER (21)), das andere Mal wurde ein Rotationstest unternommen. Nach 8 Umdrehungen in 1o sec. auf einem Drehstuhl mußte die Versuchsperson sofort aufstehen und versuchen, die Rombergstellung einzunehmen (EVRARD (13)).

IV. Die experimentelle Drehprüfung

a) Der Rotationstest

Zweifelsohne liegt der Drehprüfung der für das Bogengangsystem adäquate Reiz der Beschleunigung bzw. der Verzögerung zugrunde.

Schon Bárány führte die experimentelle Drehprüfung auf einem Drehstuhl in die Klinik ein. Jedoch die 1omaligen Umdrehungen innerhalb von 2o sec., also mit einer Drehgeschwindigkeit von V=18o °/sec., erwiesen sich als unphysiologische Starkreize, zumal MITTERMAIER nachweisen konnte, daß der Stoppreiz aus einer Drehgeschwindigkeit von 18o °/sec. gelegentlich die Erregbarkeitsdifferenzen eher verdeckt, als aufzeigt (nach ROSSBERG (54)). Bei der Bárány-Methode können die einander entgegengesetzten Reize der Beschleunigung und der Verzögerung zeitlich nicht korrekt voneinander getrennt werden. Folgen die Reize der Beschleunigung und der Verzögerung zu rasch aufeinander, so ist die Wirkung des ersteren noch nicht abgeklungen, wenn der zweite einsetzt. Es kommt dann zur Interferenz (MITTERMAIER (35)). Um diese Interferenz auszuschalten, gebrauchen wir in der Klinik einen von der Firma Siemens entwickelten Drehstuhl, dessen Antrieb über ein stufenloses Getriebe geht (ROSSBERG, KESSLER, STELZ (59)). Damit ist man in der Lage, nicht nur verschiedene Beschleunigungen und Drehgeschwindigkeiten nach beiden Seiten einzuhalten, sondern man kann auch jeweils die Dauer der Drehungen regulieren. LUX (29) und MITTERMAIER (36) konnten nachwei-

sen , daß nach ca. 2o Nachdrehungen zwischen dem Ende der Andrehbeschleunigung und dem Beginn der Verzögerung Interferenzerscheinungen zur Ruhe gekommen sind. Mit dieser Langdrehmethode will man also den Einfluß des perrotatorischen Nystagmus ausschalten und man kann annehmen, daß nach ca. 3 Minuten der postrotatorische Nystagmus in erster Linie durch die Endverzögerung bedingt ist.

Aber nicht allein das Einhalten einer bestimmten Drehzeit ist von Bedeutung. Für Reihenuntersuchungen, wie sie bei dieser Arbeit vorgenommen worden sind, gilt natürlich von vorneherein die Voraussetzung, daß die Versuchspersonen den jeweils gleichen Versuchsbedingungen ausgesetzt sind. Also muß auch jeweils die gleiche Beschleunigung bzw. Winkelgeschwindigkeit eingehalten werden.

Da bekannt ist, daß die Rezeptoren des Vestibularsystems auf Grund einer Dauererregung auf eine Nullfrequenz und nicht auf eine Nullage eingestellt sind und nach Änderung ihres Ruhepotentials wieder zu dieser Nullfrequenz zurückzukehren versuchen (MITTERMAIER (37)), kann man also schließen, daß dieses System praktisch ohne Schwelle arbeitet. Versuche konnten diese Annahme bestätigen, jedoch nur so weit, als der Schwellenwert nur bei dem Nystagmus postrotatorius I unter $1^{o}/sec.^{2}$ liegt. Die 2. Phase tritt mit Regelmäßigkeit erst nach einer Beschleunigung von mindestens $3^{o}/sec.^{2}$ auf (MITTERMAIER, ROSSBERG (41)). Da jede Versuchsperson jedoch durch einen ihr eigenen Grad der Erregung charakterisiert ist, wollte man anhand von Untersuchungen feststellen, durch welche Winkelgeschwindigkeit dem Kliniker am klarsten

Funktion und Regulation des Vestibularsystems wiedergespiegelt werden kann (MITTERMAIER (33), POMMEREHNE (49)). Es hat sich ergeben, daß bei einer Winkelgeschwindigkeit von 3o-9o ^{o}/sec. auf die ruckartig angedreht bzw. aus der ruckartig abgestoppt wurde, eine lineare Proportionalität zwischen Reizstärke und Reizeffekt besteht (ROSSBERG (54)). So wird aus diesen Erfahrungen heraus und nach den Forderungen E. PFEIFFER's (48) unterschwellig angedreht (b=0,9 ^{o}/sec.^{2}) auf eine Winkelgeschwindigkeit von V=60°/sec. und gleichmäßig weitergedreht, bis nach 3 Minuten ruckartig abgestoppt wird.

Bei allen Drehprüfungen muß der Kopf fixiert sein, um zusätzliche Erregungen auch der vertikalen Bogengänge auszuschalten. Da die Ebene des horizontalen Bogenganges und der Pyramiden zur Deutschen Horizontalen in einem Winkelbereich zwischen 3o - 4o^{o} liegen, wird der Kopf des Patienten um 3o^{o} nach vorne geneigt. Durch anatomische Abweichungen von dieser Norm ist die Größe des Reizeffektes nicht immer ein absolutes Maß für die Erregbarkeit der horizontalen Bogengangsampulle. Dazu kommt noch, daß die Erregungen, die aus dem Otolithensystem und den Proprioceptoren der Halsmuskulatur in der vestibulären Zentrale ankommen, jeweils die Ausgangssituation bilden, die modifizierend auf die Bogengangserregung einwirkt (ROSSBERG (55)).

b) Die Nystagmographie

Eine vom horizontalen Bogengang ausgehende Erregung bewirkt immer einen horizontal gerichteten Nystagmus. Eine objektive Registrierung dieses Nystagmus ist uns durch die von JUNG und MITTERMAIER (4o) 1939 eingeführte elektronystagmographische Methode möglich. Sie beruht auf der Feststellung der Potentialdifferenz zwischen Cornea (+) und Retina (-) durch Elektroden, die den Schläfen angelegt sind. Die elektrischen Spannungen werden von dort über ein drehbares Zwischenglied (Tauchringkörper) über einen Vorverstärker auf den EK-Apparat Cardiostat (Nystagmograph der Siemens und Reiniger Werke A.G.) weitergeleitet (ROSSBERG und KESSLER (58)). Es ist zweckmäßig, einen Papierdurchlauf von 1o mm/sec. zu wählen, um ein richtiges Verhältnis Schlagweite zu Zeiteinheit und damit eine auswertbare Größe der Amplituden zu erhalten.

Der Schreibhebel soll während des Registrierens zur Nullinie zurückkehren. Jedoch kommt es kurz nach dem Abstoppen zu einem großen Abweichen der Bulbi in Richtung der schnellen Phase. Die Kurve kehrt erst nach einer Nachschwankung zur Grundlinie zurück. ROSSBERG (53) führt diese Erscheinung auf einen initialen Spasmus der Augen zurück. Bei der Auszählung des Nystagmogramms sollte dieser Ausschlag nicht berücksichtigt werden.

Ausgezählt werden Dauer, Schlagzahl und Amplitude der schnellen Phase. Faßt man die schnellen Phasen als den korrigierenden Vorgang auf, als die Tendenz, das vestibulär bedingte Abweichen der Bulbi nach Art des Kippschwingprinzips zu unterbrechen, so ist man geneigt,

in der Gesamtamplitude d. h. in der Summe aller Abweichungen ein Merkmal für die Stärke der Reaktion zu sehen. Die Dauer gibt nur den Rahmen an, innerhalb dem die Reaktion sich abspielt (MITTERMAIER (37)).

Der Dauer des Nystagmus liegt die Endolymphverschiebung und damit die Cupulaablenkung zugrunde. Jedoch tritt erst ein Nystagmus auf, wenn die Auslenkung der Cupula einen gewissen Grad erreicht hat (MITTERMAIER, RÖSER (42)). Experimentell erfolgt die Auslenkung der Cupula durch einen harten Stopp nach einer langdauernden Drehung. Ihre Rückkehr in die Normalposition erfolgt aperiodisch in Form einer 2o-5o sec. andauernden exponentiell abklingenden Schwingung. Auch der Erregungsablauf beim I. postrotatorischen Nystagmus des Menschen entspricht im Normalfall annähernd dem Zeitgang der Cupulabewegung (TRINKER u. J. SIEBER (63)).

Ein Überschwingen der aus der Auslenkungsstellung zurückkehrenden Cupula über ihre Ruhelage hinaus nach der anderen Seite oder gar ein mehrfaches Pendeln der Cupula um die Ruheposition kommen hierbei nicht vor. Ein Herleiten des dem I. entgegengesetzt gerichteten II. postrotatorischen Nystagmus aus dem Schwingungsverhalten der Cupula (Entsprechendes gilt für etwaige III. und IV.) ist also grundsätzlich nicht möglich (D. TRINKER (62)). Die 2. Phase ist Ausdruck einer Gegenregulation und gibt somit ein Bild der zentralen Nachwirkung. Nach MITTERMAIER (32) ist sie abhängig von der jeweiligen Tonuslage.

Die von uns verwendete Methode der Drehprüfung eignet sich vor allem dazu, den zentralen Ausgleich erkennen zu lassen.

V. Methodik

Die Drehprüfungen wurden an 6o labyrinthgesunden Versuchspersonen im Alter von 15 - 68 Jahren vorgenommen. Außerdem wurden 1o Patienten mit Spontannystagmus untersucht.

Die Gruppe der labyrinthgesunden Versuchspersonen wurde geteilt. Bei 3o Versuchspersonen wurde nach der ersten rotatorischen Drehprüfung 5o mg Bonamine peroral in Tablettenform appliziert. Die 2. Gruppe diente zu Placeboversuchen, die in der gleichen Weise vorgenommen wurden, wie bei der ersten Gruppe. Als Placebo wurde das der Bonamintablette in Größe und Farbe gleichende Vitamin-K-Präparat Karanum verwendet. Damit konnte die psychologische Voraussetzung für Placebo-Versuche erfüllt werden.

Zu den rotatorischen Drehprüfungen verwendeten wir den Drehstuhl der Firma Siemens mit stufenlosem Antrieb (ROSSBERG, KESSLER, STELZ (59)). Der Kopf der Versuchsperson wurde mit einer Neigung von 3o° nach vorn fixiert (ROSSBERG (55)). Mit Hilfe eines für diesen Zweck konstruierten Elektrodenhalters wurden je eine Elektrode rechts und links auf der Stirn befestigt, in der Mitte der Stirn die Nullelektrode. Von diesen Elektroden werden die entstehenden Potentialschwankungen zwischen Cornea und Retina zum direktschreibenden Cardiostat weitergeleitet (ROSSBERG, KESSLER (58)). Da ROSSBERG (52) nachweisen konnte, daß das spontane Nystagmusgeschehen durch den Lidschluß entscheidend beeinflußt wird, was FRENZEL und TONNDORF (18) bestätigt haben, wurden alle Versuche

im abgedunkelten Raum bei geschlossenen Augen vorgenommen. Vor jeder Drehprüfung wurde das Nystagmogramm auf 3o° geeicht und die Versuchsperson auf Spontannystagmus untersucht. Es wurde unterschwellig angedreht und mit o,9 °/sec.^{2} beschleunigt, bis eine Winkelgeschwindigkeit von 6o°/sec. erreicht wurde. Dann wurde gleichmäßig 2 Minuten weitergedreht. Danach erfolgte das plötzliche Abstoppen. Bei allen Versuchen wurde zuerst die Linksdrehung ausgeführt d. h. das rechte Labyrinth gereizt, nach 15 Minuten fand die Rechtsdrehung d. h. die Linksreizung statt. Genau 2 Stunden nach Applikation der Medikamente - sei es nach Bonamine oder Karanum - wurde eine zweite Drehprüfung in der oben beschriebenen Art vorgenommen.

Bei den 1o Versuchspersonen mit Spontannystagmus war die Versuchsanordnung die gleiche. Appliziert wurde 5o mg Bonamine.

Es wurde darauf geachtet, daß bei allen Versuchspersonen die psychologischen Voraussetzungen die gleichen waren. Den Patienten wurde erklärt, daß das Medikament Bonamine bzw. das Placebo Karanum ein Mittel gegen Seekrankheit, Flugkrankheit etc. ist und daß man seine Wirkung nachweisen will.

Da JAROTZKI (23) eine Beziehung zwischen Tageszeit und der Erregbarkeit des Labyrinthsystems sieht, wurden die Versuche ausschließlich in den Nachmittagsstunden in der Zeit von 14.oo bis 2o.oo Uhr vorgenommen.

Die Auszählung der Nystagmogramme wurde jeweils in der gleichen Weise vorgenommen. Die Ausschlagweiten der schnellen Schläge wurden mit Hilfe der Papier-Streifen-Methode summiert, sodaß die genannte Amplitudenzahl jeweils die Summe aller Abweichungen der Bulbi eines Patienten verdeutlicht. Der Spontannystagmus wurde auf jeweils 6o sec. ausgezählt.

VI. Ergebnisse

a) Statistische Grundlagen

Das so gewonnene Zahlenmaterial wurde nach statistischen Grundsätzen mit Hilfe eines Elektronengehirns ausgewertet.

Ist Yi (i-te Versuchsperon) die Variable vor Medikamentengabe und Zi (i-te Versuchsperson) die Variable nach Medikamentengabe, so wurde nach der Formel

$$Xi = Zi - Yi$$

zuerst die Differenz gebildet. Aus dieser Differenz wurde der Mittelwert errechnet nach der Formel

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \Sigma Xi$$

Mit Hilfe dieser Formel ist es möglich, eine zunächst unübersichtliche Fülle von Zahlen als Gesamtheit durch ihren Mittelwert zu veranschaulichen und somit zugleich die durchschnittliche Wirkung des Medikamentes Bonamine bzw. des Placebos Karanum zu demonstrieren.

Innerhalb der Zahlenreihen bestehen oft Abweichungen von den Durchschnittswerten. Als Maß dafür, wie stark die einzelne Beobachtung vom Mittelwert abweicht, berechnet man die Streuung (=Standardabweichung). Die Streuung S der Einzelwerte berechnet man durch

$$S = \frac{\Sigma (Xi-\bar{X})^2}{n-1}$$

Die Streuung des Mittelwertes kann man durch die Formel

$$S\,\bar{X} = S/\sqrt{n}$$

finden.

Im Rahmen dieses Themas ist es nun interessant zu wissen, ob das Medikament tatsächlich eine Wirkung zeigt. Man kann dies nachweisen durch Prüfung der Signifikanz in diesem Fall mit Hilfe der Student's-t-Statistik, formuliert durch

$$t = \bar{X} / S\,\bar{X}$$

Der Mittelwert ist signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit α) von Null verschieden, wenn $(t) > t\,\alpha\,(n - 1)$ $(n - 1$ die Freiheitsgrade).
d.h. also:
Wenn das Medikament keinen Einfluß hat, müßte die Differenz Zi - Yi um Null herum schwanken, also auch der Mittelwert $\bar{X}$. Man kann nicht erwarten, daß $\bar{X}$ exakt gleich Null ist und wir müssen prüfen, ob es wesentlich, d.h. signifikant von 0 verschieden ist. Wenn die oben gemachte Annahme stimmt, daß das Medikament keinen Einfluß hat, dann müßte $\frac{\bar{X}}{S\bar{X}}$ mit 95 % Wahrscheinlichkeit zwischen +2,o5 und -2,o5 schwanken (bei 3o Versuchspersonen) oder mit 99 % zwischen +2,76 und -2,76 (bei 3o Versuchspersonen). Liegt der gemessene Wert innerhalb dieser Grenzen, dann widerspricht das der Annahme nicht.

Um auf obige Formel zurückzukommen: Man kann also dann von Signifikanz des Mittelwertes sprechen, wenn $t > 2{,}o5$ ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % und 29 Freiheitsgraden. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % muß $t > 2{,}76$ sein bei 29 Freiheitsgraden.

b) Tabellarische Darstellung

Folgende Tabellen spiegeln die Ergebnisse wieder:

Bonamine-Test mit 3o Versuchspersonen

	Rechtsreizung				Linksreizung			
	Mittelwert d. Diff.	Streuung Einzelbeob.	Streuung Mittelwert	T	Mittelwert d. Differenz	Streuung Einzelbeob.	Streuung Mittelwert	T
. Phase:								
eit	4,79	12,38	2,26	2,12	8,16	14,57	2,66	3,07
chlagzahl	8,73	15,86	2,9o	3,o2	8,20	15,64	2,86	2,87
nplitude	113,10	193,93	35,41	3,19	126,50	212,92	38,87	3,25
ause	0,05	16,89	3,08	0,02	-1,08	16,36	2,99	-0,36
. Phase:								
eit	1,15	25,03	4,57	0,25	-1,53	34,58	6,31	-0,24
chlagzahl	4,73	16,72	3,05	1,55	11,30	25,45	4,65	2,43
nplitude	51,60	173,10	31,60	1,63	69,43	161,96	29,57	2,35

Aus obiger Tabelle kann man nun ersehen, daß wir drei signifikante Mittelwerte bei der Rechtsreizung erhalten haben und zwar in der ersten Phase. Zwei der drei Werte sind sogar stark signifikant und zwar die Werte für die Schlagzahl und Amplitude. Sie liegen sogar außerhalb des kritischen t-Wertes für 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit, außerhalb von $\pm$2,76. Die Werte der Pause und der zweiten Phase sind bei der Rechtsreizung nicht signifikant.

Bei der Linksreizung finden wir in der ersten Phase drei stark signifikante Werte, die Werte für Zeit, Schlagzahl und Amplitude liegen außerhalb des kritischen t-Wertes für 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit (bei 29 Freiheitsgraden).

Auch in der zweiten Phase der Linksreizung finden wir eine Signifikanz, die jedoch nur recht schwach ist. Die Werte der Schlagzahl und der Amplitude sind größer als 2,05 und sind damit größer als der kritische t-Wert für 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit (bei 29 Freiheitsgraden).

Da die Werte der ersten Phase sowohl bei Rechts- als auch Linksreizung signifikant, meist sogar stark signifikant sind, kann bei ihnen mit großer Sicherheit ein Einfluß des Medikamentes angenommen werden.

Die Signifikanz in der zweiten Phase der Linksreizung kann nur als Hinweis benutzt werden, daß ein Einfluß möglich ist.

VII. Diskussion

a) Bonamine-Versuche

Bei den Untersuchungen an 6o vestibulär gesunden Versuchspersonen, die über keinerlei Gleichgewichtsstörungen zu klagen hatten, fiel uns auf, daß bei jeder 5. Versuchsperson (also bei 12 von 6o) ein Richtungsüberwiegen festzustellen war. Diese Beobachtung hatte auch MITTERMAIER (38) an großen Versuchsserien machen können, betont jedoch, daß das Richtungsüberwiegen nicht unbedingt als Ausdruck einer krankhaften Reaktion zu deuten ist. Erwiesenermaßen wird es auch bei Gesunden in etwa 1o-2o % gefunden.

Auf Grund der obenerwähnten Ergebnisse sehen wir eine Veränderung der ersten Phase nach Medikamentengabe sowohl bei Rechts- als auch bei Linksreizung. Bei der Linksreizung ist außerdem eine Veränderung in der zweiten Phase bei der Schlagzahl und der Amplitude zu sehen.

Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, daß das Antihistamin Bonamine peripher im Vestibularorgan angreift.

Man muß sich nun darüber klar werden, wie überhaupt eine Erregung in den Rezeptoren des Labyrinthes in den Haarzellen entsteht. Alle Haarzellen des Labyrinthes sind sog. sekundäre Sinneszellen, die synaptischen Kontakt sowohl mit afferenten (zentripetalen) als auch mit efferenten (zentrifugalen) Nervenfasern haben.

Das Grundphänomen für den Erregungsvorgang ist der Ionenaustausch, der jedoch offensichtlich nicht an der haartragenden Oberfläche der Sinneszelle stattfindet, da diese impermeabel für Ionen ist, sondern an der restlichen Zelloberfläche. Innerhalb und außerhalb einer Zelle herrscht ungleiche Ionenkonzentration: Intrazellulär haben wir hohe Kalium- niedrige Natriumwerte, extrazellulär niedrige Kalium- hohe Natriumkonzentration. Durch Überschreiten einer bestimmten Schwellendepolarisation kommt es zu einer Änderung der Permeabilität der Zellwand und dadurch zu einem rapiden Natrium-Ionen-Einstrom und nachfolgendem Kalium-Ionenaustausch. Als entscheidend für das Schwellenverhalten haben wir die reversible Bindung von Calcium-Ionen an das Eiweiß (Lipoproteid) der Membran anzusehen. Calciumbindung bedeutet nahezu vollkommene Undurchlässigkeit der Membran für Na-Ionen. Freisetzen der Ca-Ionen hingegen bedeutet Eröffnung der Diffusionswege für den Natrium-Ionen-Einstrom, mit anderen Worten: Überschreiten der Schwelle.

Alle chemischen Stoffe, die eine Depolarisation bewirken, also Ca^{+} freisetzen, müssen je nach ihrer spezifischen Wirksamkeit und der Konzentration zumindest eine lokale, bei Überschreiten der Schwellenwerte auch eine fortgeleitete Erregung bewirken (D. TRINCKER (62)). Der physiologisch wichtigste dieser Stoffe ist das Acetylcholin, dessen "Begleitstoff" die Acetylcholinesterase an der Basis der Sinneszellen im vestibulären Labyrinth nachgewiesen werden konnte (nach BECK (3)).

Bei den oben erwähnten efferenten Endaufzweigungen an der Haarzelle ist nach ihrer elektronenmikroskopisch darstellbaren Struktur ein Acetylcholin-Überträgermechanismus sehr wahrscheinlich. Hinsichtlich des afferenten Weges ist hierüber bis jetzt nichts Sicheres bekannt (TRINCKER (62)).

Da das Antihistamin Bonamine eine Dämpfung der ersten Phase des postrotatorischen Nystagmus bewirkt hat, müßte also peripher, d.h. an den Haarzellen der Angriffspunkt des Pharmakons liegen. Die Wirkung der Antihistamine allgemein beruht auf einer Abdichtung der Zellmembran, jedoch sind sie vielfach Antagonisten nicht nur des Histamins, sondern auch des Acetylcholins, d.h. Bonamine ist ein Antagonist des Acetylcholins und blockiert dieses, was P'AN (46) bestätigen konnte.

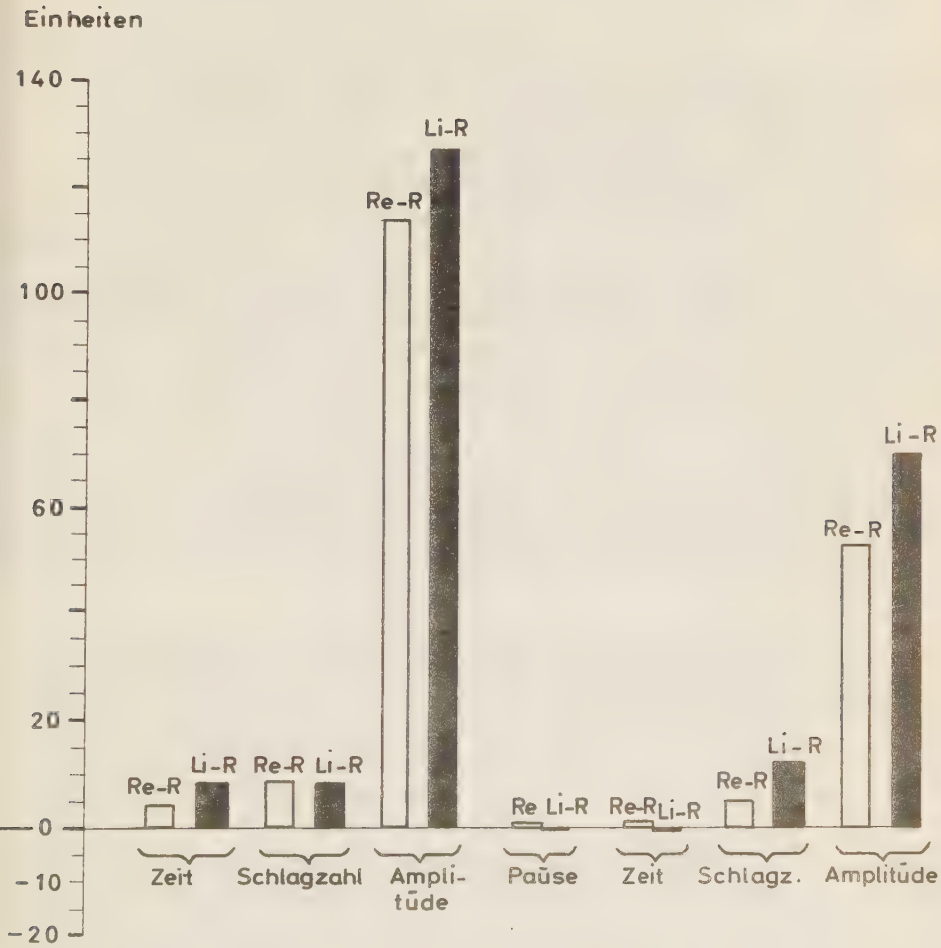
Man kann also vermuten, daß auf Grund dieser blockierenden Wirkung des Bonamine auf das Acetylcholin entsprechend der antihistaminischen Konzentration (in unseren Versuchen die antihistaminische Konzentration, die in 5o mg des Pharmakons enthalten ist) nur noch ein geringer Anteil von "freiem" Acetylcholin vorhanden ist, durch das nur ein geringer Anteil des vorhandenen gebundenen Calciums freigesetzt werden kann und dadurch nur eine geringe lokale oder auch fortgeleitete Erregung bewirkt werden kann.

Offenbar gibt es Rückkoppelungskreise zwischen afferenten und efferenten Nervenfasern an der Haarzelle. Stimmt die Vermutung von TRINCKER (62), daß ein Mehr oder Weniger an Acetylcholinfreisetzung durch die efferenten Nervenendigungen im basalen Bereich der Haarzelle die Schwelle für den Übergang der lokalen in die fortgeleitete Erregung verschiebt, sodaß Bahnungs- und Hemmungseffekte für den afferenten Weg gesetzt werden, dann wäre unsere Theorie

bestätigt, daß Bonamine peripher im Vestibularsystem angreift auf Grund seiner pharmakologischen Eigenschaft Acetylcholin blockieren zu können.

Alle Erregungsvorgänge in den Haarzellen werden über Synapsen zentral fortgeleitet. Im Schaltneuronensystem der Formatio reticularis mesencephali et medullae oblongatae erfolgt eine Informationsauswertung und Programmierung, damit auch eine Aktivierung motorischer Programme, für uns z.B. durch Auftreten eines postrotatorischen Nystagmus erkennbar. In wieweit Bonamine nun auch zentral in diese Programmierung eingreift, ist schwer nachzuweisen. Obwohl wir bei der Linksreizung in der zweiten Phase, die die zentrale Gegenregulation wiederspiegelt, bei der Schlagzahl und dem Amplitudenwert eine schwache Signifikanz und somit eine leichte Wirkung des Medikamentes feststellen können, möchten wir auf Grund dieser Signifikanz, die, wie nochmals betont werden muß, nur bei der Linksreizung zu sehen ist, nicht den Schluß ziehen, daß Bonamine zentral eingreift. Zumindest kann man bei dieser verhältnismäßig kleinen Anzahl von Versuchspersonen (3o) nicht endgültig darüber entscheiden. Versuche an zumindest weiteren 6o Versuchspersonen könnten eine Entscheidung bringen, ob das Pharmakon Bonamine auch zentral eingreift.

Interessant ist die Beobachtung und Gegenüberstellung der Mittelwerte der Differenz (Differenz zwischen den Werten vor und nach Medikamentengabe) von Rechts- und von Linksreizung.


Einheiten
140
100
60
20
0
-10
-20
Re-R
Li-R
Re-R
Li-R
Re-R
Li-R
Re
Li-R
Re-R
Li-R
Re-R
Li-R
Re-R
Li-R
Zeit
Schlagzahl
Ampli-
tude
Paüse
Zeit
Schlagz.
Amplitude

Aus der schematischen Darstellung ist außerdem zu ersehen, daß in der ersten Phase die Zeit und die Amplitude bei der Linksreizung höhere Differenzwerte aufweist als bei der Rechtsreizung, in der zweiten Phase die Schlagzahl und auch wieder die Amplitude. Bei einem Querschnitt von 3o Personen wird festgestellt, daß jeweils das linke Labyrinth - das ja vorwiegend auf das Anhalten aus der Rechtsdrehung reagiert - größere Differenzwerte zeigt als das rechte Labyrinth. Es liegt nahe, die größeren Differenzwerte bei der Linksreizung auf die Wirkung des Bonamine zurückzuführen. Zuerst wurde jeweils - 2 Stunden nach Applikation des Medikamentes - die Rechtsreizung vorgenommen. Bis zur Linksreizung verliefen noch ca. weitere 3o Minuten. Man kann also vermuten, daß die Resorption von Bonamine nach 2 Stunden (Rechtsreizung) noch nicht zu einem maximalen Blutspiegel geführt hat, sodaß man also nach 2 1/2 Stunden (Linksreizung) eine stärkere Dämpfung sieht als nach 2 Stunden und somit zwangsläufig höhere Differenzwerte bei der Linksreizung vorliegen.

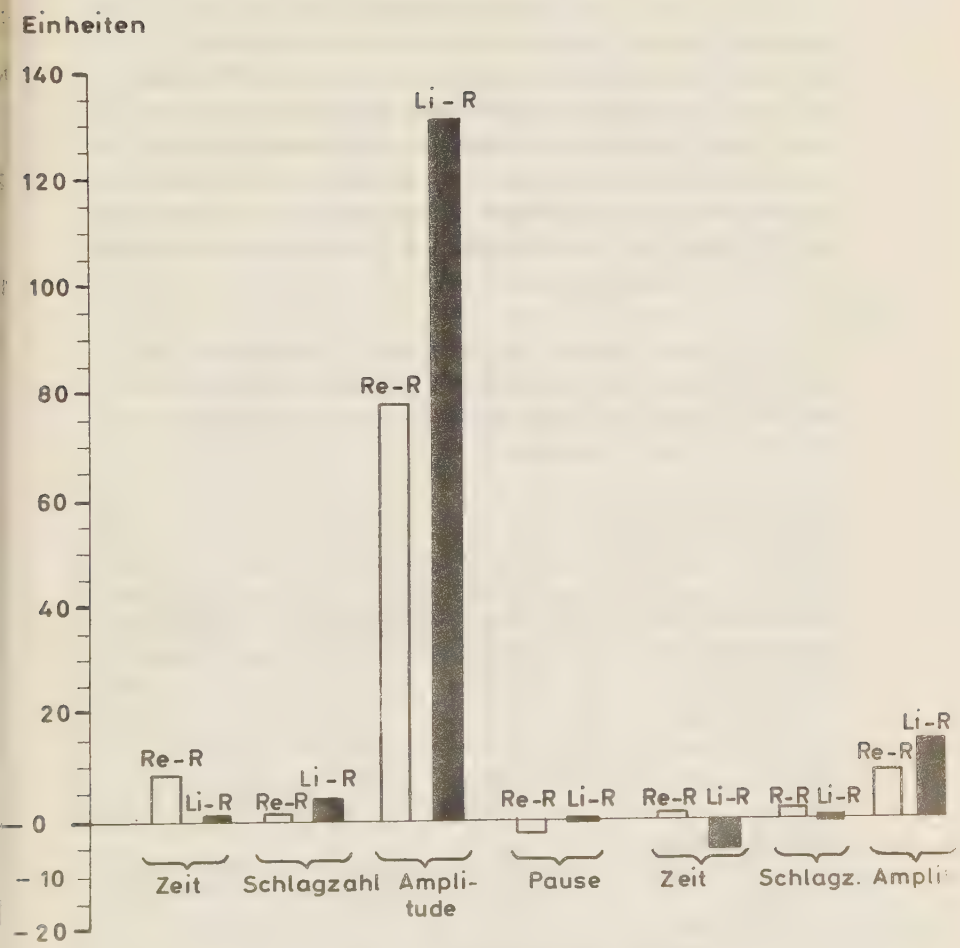
Durch Beobachtung der Leerversuche haben wir die obengemachte Annahme überprüft.

b) Placebo-Versuche

	Rechtsreizung				Linksreizung			
	Mittelwert d. Differenz	Streuung Einzelbeob.	Streuung Mittelwert	T	Mittelwert d. Differenz	Streuung Einzelbeob.	Streuung Mittelwert	T
I. Phase:								
Zeit	8,03	31,79	5,80	1,38	0,48	11,03	2,01	0,24
Schlagzahl	0,60	22,68	4,14	0,15	3,70	14,40	2,63	1,41
Amplitude	76,60	243,57	44,47	1,72	130,27	222,80	40,68	3,20
Pause	-2,50	26,83	4,90	-0,51	-0,13	20,00	3,65	-0,04
II. Phase:								
Zeit	1,07	22,69	4,14	0,26	-5,07	19,35	3,53	-1,43
Schlagzahl	0,17	13,26	2,42	0,07	0,10	15,35	2,80	0,04
Amplitude	8,43	89,73	16,38	0,51	14,03	174,92	31,94	0,44

Aus obiger Tabelle ersieht man, daß wir hier, wo nun kein Medikamenteneinfluß vorliegen kann (die Beeinflussung des Vestibularsystems durch Vit. K. ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auszuschließen), lediglich signifikante Veränderung der Amplitude in der ersten Phase haben. Man kann sogar von einer starken Signifikanz sprechen, da der ermittelte T-Wert 3,202 außerhalb des kritischen t-Wertes für 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit ($\pm$2,76 bei 29 Freiheitsgraden) liegt. Bei den Medikamentenversuchen ergaben sich signifikante Veränderungen bei den Werten für Zeit, Schlagzahl und Amplitude. Daraus muß die Frage abgeleitet werden, ob die Signifikanz der Amplitudenveränderung bei den Placebo-Versuchen mit der Wiederholungsprüfung zusammenhängt.

Die Beurteilung der Mittelwerte der Differenz zwischen Rechts- und Linksreizung ergibt folgendes:
Bei der Linksreizung sind die Differenzwerte von Schlagzahl und Amplitude der ersten Phase gegenüber denen bei der Rechtsreizung erhöht, in der zweiten Phase die der Amplitude. Offensichtlich handelt es sich hier um Vorgänge, die eine gewisse Gesetzmäßigkeit erkennen lassen. Unsere Beobachtungen sowohl bei den Bonamine- als auch bei den Leerversuchen gleichen auch denen von MITTERMAIER (39) und KESER (26), die bei aufeinanderfolgenden Rechts- und Linksdrehung jeweils höhere Werte bei der ersten Drehung als bei der zweiten Drehung beobachten konnten. MITTERMAIER erklärt seine Beobachtungen mit einer gesteigerten Fähigkeit der Dämpfung bzw. des rascheren Ausgleichs bei der 2. Drehung.


Einheiten
140
120
100
80
60
40
20
0
– 10
– 20
Re-R
Li-R
Re-R
Li-R
Re-R
Li-R
Re-R
Li-R
Re-R
Li-R
Re-R
Li-R
R-R
Li-R
Re-R
Li-R
Zeit
Schlagzahl
Ampli-
tude
Pause
Zeit
Schlagz.
Ampli

VIII. Einfluß des Bonamine auf den Spontannystagmus

Da PFALTZ (47) bei der Prüfung des Medikamentes Torecan (Sandoz) keine objektivierbare Wirkung auf die physiologische Nystagmusbereitschaft eines gesunden Individuums nachweisen konnte, jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen den Messwerten vor und nach Torecaninjektion bei Patienten mit vestibulären Funktionsstörungen zu sehen war, interessierten wir uns für die Wirkung des Bonamine bei Patienten mit Spontannystagmus.

Dem Spontannystagmus, der bei den 1o Patienten beobachtet wurde, ist kein pathologischer Wert beizumessen. Diese Patienten klagten auch nicht über Schwindel oder Brechreiz.

Pat.: J. B. geb. 6.1.33

Rotator. Prüfung v=6o°/sec.	Re-Reizung			Li-Reizung		
		Schläge			Schläge	
	Sek.	Zahl	Amp.	Sek.	Zahl	Amp.
Nyst.postr.I	in 60"	111	1158°	26	60	621°
Pause				10		
Nyst.postr.II				in 60"	106	744°
Spontannystagmus nach rechts: in 60" 77 Schl. 537°						
nach Bonamine:						
Nyst.postr.I	in 60"	107	155°	37	56	363°
Pause				10		
Nyst.postr.II				in 60"	68	423
Spontannystagmus nach rechts: in 60" 83 Schl. 531°						

Bei geschlossenen Augen hat der Patient einen Spontannystagmus nach rechts von 77 Schlägen mit einer Gesamtamplitude von 537° in 60 sec. Der Spontannystagmus ist Folge eines Labyrinthausfalles links.

Der Spontannystagmus nach rechts erfährt eine erhebliche Verstärkung durch den Stoppreiz (v=60°/sec.): sowohl Schlagzahl als auch Gesamtamplitude werden fast verdoppelt. Ein Linksnystagmus tritt für 26 sec. auf, nach weiteren 1o sec. kommt wieder der Spontannystagmus zum Durchbruch. Die Verstärkung des Rechtsnystagmus erfolgt durch die utrikulopetale Strömung im rechten Labyrinth, der Linksnystagmus geht in diesem Fall ebenfalls vom rechten Labyrinth aus und zwar durch den schwächeren Reiz der utriculofugalen Strömung. Bonamine ändert den Spontannystagmus bei geschlossenen Augen unwesentlich, jedoch denjenigen nach Belastung, vor allen Dingen den Nystagmus postrotatorius I bei der Rechtsreizung. Die Amplitude des Nystagmus postrotatorius I vor Bonamine-Medikation ist siebenmal größer als nach Medikamentengabe.

Eine ähnliche, jedoch nicht ganz so starke Abschwächung, sehen wir bei dem nächstfolgenden Fall mit Labyrinthausfall links:

Pat.: A. R. geb. 26.1o.5o

Rotator. Prüfung v=6o°/sec.	Re-Reizung				Li-Reizung		
		Schläge				Schläge	
	Sek.	Zahl	Amp.		Sek.	Zahl	Amp.
Nyst.postr.I	in 60"	1o6	113o°		10	15	243°
Pause					2		
Nyst.postr.II					in 60"	94	774°
Spontannystagmus nach rechts: in 60" 98 Schl. 747°							

nach Bonamine:

Nyst.postr.I	in 60"	1o3	6o9		6	14	84°
Pause					3		
Nyst.postr.II					in 60"	73	398°
Spontannystagmus nach rechts: in 60" 98 Schl. 623°							

Handelt es sich nicht um einen völligen Funktionsausfall, so ist die Reaktion zur erkrankten Seite auf die Summierung des utrikulopetalen Reizes der kranken Seite und des utrikulofugalen Reizes der gesunden Seite zurückzuführen.

Pat.: Fr. E. geb. 14.7.29

Rotator. Prüfung v=6o°/sec.	Re-Reizung				Li-Reizung		
		Schläge				Schläge	
	Sek.	Zahl	Amp.		Sek.	Zahl	Amp.
Nyst.postr.I	35	71	651°		16	21	173°
Pause	18				11		
Nyst.postr.II	12	19	11o°		in 60"	79	488°
Spontannystagmus nach rechts: in 60" 53 Schl. 284°							

nach Bonamine:

Nyst.postr.I	44	64	561°		21	32	141°
Pause					1		
Nyst.postr.II	Augenunruhe				in 60"	4o	222°
Spontannystagmus nach rechts: in 60" 39 Schl. 18o°							

Bei diesem Patienten wird durch Bonamine sowohl der Spontannystagmus bei geschlossenen Augen gedämpft, als auch der Nystagmus postrotatorius II so unterdrückt, daß man nur noch von Augenunruhe sprechen kann.

Eine allgemeine Dämpfung des postrotatorischen Nystagmus können wir bei folgendem Fall beobachten. Jedoch ist der Spontannystagmus bei geschlossenen Augen nach Bonamine verstärkt:

Pat.: E. Fr. geb. 22.11.35

Rotator. Prüfung v=6o°/sec.	Re-Reizung				Li-Reizung		
		Schläge				Schläge	
	Sek.	Zahl	Amp.		Sek.	Zahl	Amp.
Nyst.postr.I	14	24	167°		41	73	989°
Pause	9						
Nyst.postr.II	in 60"	76	54o°		Augenunruhe		
Spontannystagmus nach links: in 60" 37 Schl. 159°							

nach Bonamine:

Nyst.postr.I	13	23	146°		41	58	72o°
Pause	7						
Nyst.postr.II	in 60"	54	442°		Augenunruhe		
Spontannystagmus nach links: in 60" 4o Schl. 216°							

Bei den folgenden 4 Fällen kann keine Gesetzmäßigkeit erkannt werden.

Pat.: M. V. geb. 11.1.43

Rotator. Prüfung v=60°/sec.	Re-Reizung				Li-Reizung		
		Schläge				Schläge	
	Sek.	Zahl	Amp.		Sek.	Zahl	Amp.
Nyst.postr.I	44	77	797°		37	88	1055°
Pause	18				13		
Nyst.postr.II	in 60"	51	233°		58	55	263°
Spontannystagmus nach links: in 60" 48 Schl. 149°							

nach Bonamine:

Nyst.postr.I	31	57	630°		33	77	768°
Pause	7				7		
Nyst.postr.II	in 60"	65	294°		69	43	170°
Spontannystagmus nach links: in 60" 53 Schl. 225°							

Der Spontannystagmus bei geschlossenen Augen wird verstärkt, aber auch der Nystagmus postrotatorius II bei der Rechtsreizung.

Pat.: A. H. geb. 5.7.23

Rotator. Prüfung v=6o°/sec.	Re-Reizung				Li-Reizung		
		Schläge				Schläge	
	Sek.	Zahl	Amp.		Sek.	Zahl	Amp.
Nyst.postr.I	56	1o6	1128°		26	3o	319°
Pause	7				42		
Nyst.postr.II	1	3	23°		in 60"	58	32o°
Spontannystagmus nach rechts: in 60" 3o Schl. 322°							

nach Bonamine:

Nyst.postr.I	59	72	62o°		48	81	677°
Pause	6				12		
Nyst.postr.II	6	4	24°		in 60"	27	15o°
Spontannystagmus nach rechts: in 60" 3o Schl. 2o8°							

Pat.: K. E. geb. 15.7.45

Rotator. Prüfung v=6o°/sec.	Re-Reizung				Li-Reizung		
		Schläge				Schläge	
	Sek.	Zahl	Amp.		Sek.	Zahl	Amp.
Nyst.postr.I	34	36	428°		16	17	329°
Pause	16				7		
Nyst.postr.II	2	2	11°		in 60"	25	78°
Spontannystagmus nach rechts: in 60" 23 Schl. 66°							

nach Bonamine:

Nyst.postr.I	29	36	63o°		23	33	396°
Pause	19				15		
Nyst.postr.II	28	11	65°		in 60"	20	98°
Spontannystagmus nach rechts: in 60" 19 Schl. 69°							

Pat.: H. H. geb. 1.1o.39

Rotator. Prüfung v=6o°/sec.	Re-Reizung				Li-Reizung		
	Sek.	Schläge Zahl	Schläge Amp.		Sek.	Schläge Zahl	Schläge Amp.
Nyst.postr.I	2o	16	15o°		64	83	141o°
Pause	1o				14		
Nyst.postr.II	in 60"	49	498°		16	1o	78°
Spontannystagmus nach links: in 60" 24 Schl. 282°							

nach Bonamine:

Nyst.postr.I	2o	15	9o°		34	35	675°
Pause	4				7		
Nyst.postr.II	in 60"	34	251°		18	14	1o2°
Spontannystagmus nach links: in 60" 22 Schl. 177°							

Bei folgenden zwei Fällen wird der Spontannystagmus bei geschlossenen Augen nach Bonamine vollständig unterdrückt.

Pat.: H. M. geb. 28.2.35

Rotator. Prüfung v=6o°/sec.	Re-Reizung				Li-Reizung		
	Sek.	Schläge Zahl	Schläge Amp.		Sek.	Schläge Zahl	Schläge Amp.
Nyst. postr.I	46	62	686°		33	5o	627°
Pause	24				7		
Nyst.postr. II	in 6o"	26	16o°		128	51	392°
Spontannystagmus nach links: in 60" 15 Schl. 84°							

nach Bonamine:

Nyst.postr.I	34	46	414°		6o	57	648°
Pause	21				8		
Nyst.postr.II	112	46	393°		73	25	153°
Spontannystagmus: keiner							

Pat.: W. W. geb. 9.11.38

Rotator. Prüfung v=6o°/sec.	Re-Reizung				Li-Reizung		
		Schläge				Schläge	
	Sek.	Zahl	Amp.		Sek.	Zahl	Amp.
Nyst.postr.I	58	74	741°		28	51	41o°
Pause	5				13		
Nyst.postr.II	7	6	17°		in 60"	59	168°
Spontannystagmus nach rechts: in 60" 24 Schl. 119°							

nach Bonamine:

Nyst.postr.I	59	57	457°		23	55	446°
Pause	3				5		
Nyst.postr.II	41	15	63°		88	34	174°
Kein eindeutiger Spontannystagmus							

Bei einer weiteren Patientin war zu Beginn der Untersuchung kein Spontannystagmus bei geschlossenen Augen nachweisbar. Nach Einnahme von Bonamine (Tablette à 5o mg) trat ein Spontannystagmus nach rechts auf. Dieser Befund wurde kontrolliert und zwar nach einigen Tagen. Auch diesmal war bei der Ausgangsprüfung Spontannystagmus bei geschlossenen Augen nicht nachweisbar, nach 5o mg Bonamine, allerdings diesmal in Zäpfchenform, trat wieder ein Spontannystagmus, diesmal nach links auf.

Pat.: M. W. geb. 22.12.3o

Rotator. Prüfung v=6o°/sec.	Re-Reizung				Li-Reizung		
		Schläge				Schläge	
	Sek.	Zahl	Amp.		Sek.	Zahl	Amp.
Nyst.postr.I	38	61	551°		47	8o	774°
Pause	14				1o		
Nyst.postr.II	78	24	89°		52	43	239°
Kein Spontannystagmus							

nach Bonamine:

Nyst.postr.I	35	64	464°		47	65	521°
Pause	1o				1		
Nyst.postr.II	7o	48	192°		in 60"	71	326°
Spontannystagmus nach rechts: in 60" 13 Schl. 48°							

Wiederholungsprüfung

Rotator. Prüfung v=6o°/sec.	Re-Reizung				Li-Reizung		
		Schläge				Schläge	
	Sek.	Zahl	Amp.		Sek.	Zahl	Amp.
Nyst.postr.I	4o	6o	6o2°		36	59	612°
Pause	3				23		
Nyst.postr.II	46	25	129°		6	5	2o°
Kein sicherer Spontannystagmus							

nach Bonamine:

Nyst.postr.I	31	46	4o1°		42	75	734°
Pause	4				11		
Nyst.postr.II	in 60"	53	228°		58	42	188°
Spontannystagmus nach links: in 60" 3o Schl. 132°							

Der obige Befund läßt den Schluß zu, daß Bonamine in diesem Fall eine Erregbarkeitssteigerung in den Funktionszentren für den vestibulären Nystagmus herbeiführt. Weitere Befunde dieser Art ließen sich jedoch bei allen anderen Versuchen und der Beobachtung bei Fällen mit Spontannystagmus nicht erheben.

Bei Durchsicht der Spontannystagmusbefunde hat man den Eindruck, daß allgemein durch Bonamine eine Dämpfung erreicht wird, die aber bisher statistisch nicht gesichert werden konnte.

Es wäre interessant, durch eine andere Versuchsanordnung festzustellen, ob bei pathologischen Vestibularisbefunden mit subjektiven Schwindelerscheinungen eine Dämpfung der subjektiven Beschwerden zu erreichen ist.

IX. Zusammenfassung

An 3o labyrinthgesunden Versuchspersonen wurde mit Hilfe der elektronystagmographischen Registrierung die Beeinflussung des postrotatorischen Nystagmus durch Bonamine geprüft. An 3o weiteren labyrinthgesunden Versuchspersonen wurden vergleichsweise Placebo-Versuche unternommen. Die erhaltenen Ergebnisse aus diesen Versuchen wurden statistisch ausgewertet und auf Signifikanz geprüft.

Es konnte eine dämpfende Wirkung des Pharmakons Bonamine auf den Nystagmus postrotatorius I nachgewiesen werden. Als Erklärung wird eine Blockierung des Acetylcholins an den Haarzellen der Crista ampullaris durch das Antihistamin Bonamine angenommen.

Eine Signifikanz beim Nystagmus postrotatorius II der Linksreizung kann nur als Hinweis benutzt werden, daß eine zentrale Beeinflussung durch das Pharmakon möglich ist.

Anhand der Mittelwerte der Differenz zwischen Ausgangsprüfung und Wiederholungsprüfung wird die Beeinflussung der Linksreizung durch die vorausgegangene Rechtsreizung diskutiert.

An 1o Patienten mit Spontannystagmus ohne Schwindel wurde die Wirkung des Bonamine auf Spontannystagmus und Nystagmus postrotatorius I und II geprüft. Eine Gesetzmäßigkeit konnte nicht festgestellt werden.

X. Literaturverzeichnis

1. Arner, C.
Diamant, H.
Goldberg, L.
Wrange, G.
Antihistaminika bei Seekrankheit
Arch. int. pharmacodym.
CXVII (1958) Nr. 3-4

2. Bárány, R.
Untersuchungen der vestibulären Augenbewegungen bei Bewußtlosen und in Narkose
Verh. der Dtsch. Otol. Ges. 154 (1911)

3. Beck, C.
Biochemie des Ohres
Hdb. der Hals-Nasen-Ohrenheilkd.
Bd. III, Teil 1 (1965),115

4. Bischof, H.L.
Prophylaxe und Therapie des Erbrechens bei der Pneumencephalographie
Münch. Med. Wschr.
1o4 Jhg. (1962) Nr. 14, 64o

5. Blomberg, L.-H.
Evipan nystagmus and inequality in labyrinthine sensitivity
Acta oto-laryng. (Stockh.) 47 (1957), 283

6. Blomberg, L.-H.
Evipan nystagmus in unilateral, spaceo-occupying lesions of the cerebral hemipheres.
Acta oto-laryng. (Stockh.) 47 (1957), 383

7. Boenninghaus, H.-G.
Die Beeinflussung des experimentell ausgelösten Nystagmus und Schwindels durch Vomex A.
Z. Laryng. Rhinol. 31 Jhg. Heft 11 (1952), 558

8. Boenninghaus, H.-G.
Zur Behandlung des Schwindels
Therapie d. Gegenwart 93 (1954), 297

9. Brandau, G. Über die Beeinflussung des postrotatorischen Nystagmus durch Evipan.
Diss. Marburg 195o

1o. Chinn, H.J.
Smith, P.K. The newer therapy of motion sickness. International record of Medicine and general practice chemies.
Vol. 168 No. 1 (1955), 13

11. Chinn, H.J. Principal Investigator und Mitarb.: Evalution of drugs effective against motion sickness.
Report Nr. 55-144 (1955), 1-16 der Air Force School of Aviation Medicine u. J. A. M. A. 16o (1956), 755-76o

12. Diederich, F. Über die Beeinflussung des postrotatorischen Nystagmus durch Luminal.
Diss. Marburg 1949

13. Evrard, E. Prévention et traitment du Mal de l'Air par un nouvel antihistaminique.
Bruxelles Méd. 33 (1953), 173-184

14. Fischer, M.H. Die Seekrankheit.
Hdb. der Normalen und Pathologischen Physiologie
Bd. XV/1 - Bethe Springer Berlin (193o), 495

15. Fladung, H. Über die Behandlung von Kinetosen und ähnliche Zustände.
Die Therapiewoche 12, 21 (1962), 96o

16. Freudenberg, K. Grundriß der medizinischen Statistik.
Karl Schattauer Verl. Stuttgart (1962)

17. Frenzel, H. Zur Systematik, Klinik und Untersuchungsmethodik der Vestibularisstörungen. Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 177 (1961), 353

18. Frenzel, H. Tonndorf, E.E.B. Zur Frage der Nystagmusmobilisation infolge geschlossener Augen und durch die Dunkelheit sowie zur Frage der Ausschaltung der Fixation durch die Leuchtbrille. Pract. oto-rhino-laryng. (Basel) 19 (1957), 5o7

19. Greef, Ch. Über die Beeinflussung des postrotatorischen Nystagmus durch Adalin. Diss. Marburg 1952

2o. Grund, G. Steinbach, R. W. Emesis gravidarum und Kinetosen in der Allgemeinpraxis. Med. Welt 31 (1961), 1568

21. Gutner, L.B. et al. Effect of Meclizine Hydrochloride (Bonamine) upon Vestibular Function. Arch. oto-laryng. 62 (1955), 497-5o3

22. Handford, S.W. et al. Drugs preventing motion sickness at sea. J. Pharmacol. exoer, Therap. 111 (1954), 447

23. Jarotzki, A.J. Tagesschwankungen der labyrinthären Erregbarkeit. Z. Hals.-, Nas.- u. Ohrenheilk. 33 (194o), 285 (Ref.)

24. Jatho, K. Über die Störungen der vestibulär-oculomotorischen Regelfunktion bei der Alkoholintoxikation. Arch. Ohren- usw. Heilk. u. Z. Hals- usw. Heilk. 178 (1961), 321-322 (Kongreßbericht 1961) und Arch. Ohren- usw. Heilk. 177 (196o), 1-2o

25. De Jongh, D. K. — Measurement of the Duration of Action of N-p-Chlorbenzhydryl-N-m-Methyl-benzyl-Piperazine Dehydrochloride (Meclizine) and Pyridine against Histamine Microshock in Guinea Pigs. Acta Physiol. Pharmacol. Neerl. 3 (1954), 257

26. Keser, H. — Untersuchungen über die physiologischen Eigenschaften des Drehnystagmus beim Gesunden. Diss. Freiburg i. Br. 195o

27. Kinney, J. J. — Die postoperative Behandlung von Nausea und Erbrechen mit Meclizine. J. Med. Soc. New Jersey 53 (1956), 128-132 (Referat)

28. Lau, H. Bergmann, A. — Zur Behandlung des radiogenen Erbrechens bei der gynaekologischen Karzinomtherapie. Die Med. Welt 6. Februar 196o, Nr. 6

29. Lux, W. — Untersuchungen zur Vestibularisprüfung mit dem elektrischen Drehstuhl nach Tönnies. Diss. Freiburg i. Br. 1936

3o. Meyberg, J. — Meclizine und foetale Mißbildungen. Die Med. Welt 47 (1963), 2414

31. Miodonski, J. — Eukodal as a diagnostic means in oto-neurology. Acta oto-laryng. (Stockh.) 37 (1949), 116

32. Mittermaier, R. — Über die Ausgleichsvorgänge im Vestibularapparat. Z. Laryng. Rhinol. 29 (195o), 487 II. Mitt. Z. Laryng. Rhinol. 29 (195o), 585

33. Mittermaier, R. — Gleichgewichtsprüfungen mit verschiedener Drehgeschwindigkeit. Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 143 (1937), 339

34. Mittermaier, R. Der Nystagmus postrotatorius II als klinische Untersuchungsmethode. Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 144 (1938), 4o3

35. Mittermaier, R. Neuere Ansichten über die Wirkungsweise des Vestibularapparates. Wien. klin. Wschr. 64 (1952), 893

36. Mittermaier, R. Über die Beeinflussung des experimentell ausgelösten Nystagmus durch wiederholte Reizungen. Z. Laryng. Rhinol. 31, (1952), 36o

37. Mittermaier, R. Die experimentellen Gleichgewichtsprüfungen. Hdb. der Hals-Nasen-Ohren-Heilkd. Bd. III, Teil 1 (1965), 581

38. Mittermaier, R. Über die Funktion des Vestibularapparates. Dtsch. med. Wschr. 85 (196o), 842

39. Mittermaier, R. Über die Amplitude des experimentell ausgelösten Nystagmus. Pract. oto-rhino-laryng. (Basel) 16 (1954), 1o8

4o. Mittermaier, R.
Jung, R. Zur objektiven Registrierung und Analyse verschiedener Nystagmusformen: vestibulärer, optokinetischer und spontaner in ihren Wechselbeziehungen. Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 146 (1939), 41o

41. Mittermaier, R.
Rossberg, G. Vestibularisuntersuchungen mit schwellennahen Beschleunigungsreizen. Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 168 (1956), 313

42. Mittermaier, R.
Röser, D. Untersuchungen und kritische Bemerkungen zum Entschleunigungstest. Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 17o (1956), 168

43. Mulherin, C. Mcl.
Bryans, C.J.
Augusta, Ga.
Bonamine während der Schwangerschaft.
Ret. J. Med. Ass. Georgia 45 (1956), 46-48

44. Niedermayer, W.
Die Wirksamkeit von Meclizine bei der Behandlung des postoperativen Erbrechens.
Med. Klinik 56 Jhg. 28 (1961), 122o

45. Noack, H.
Zur Frage der gehäuften Mißbildungen nach Hyperemesis gravidarum.
Geburtshilfe u. Frauenheilk. 23 (1963), 545-547

46. P'An, S.J.
Gardocki, J. F.
Reilley, J.C.
Pharmakologische Eigenschaften zweier neuer Antihistamine mit verlängerter Wirkung.
J. Am. Pharm. Ass. 43 (1954), 654

47. Pfaltz, C.R.
Pfaltz, R.
Zur Prüfung der Wirksamkeit vestibulärer angreifender Pharmaka.
HNO-Wegweiser (Berl.) 11 (1963), 165

48. Pfeiffer, E.
Über den Einfluß der Winkelbeschleunigung, der Winkelgeschwindigkeit und der Bremswirkung auf den Nachnystagmus.
Diss. Freiburg i. Br. 1937

49. Pommerehne, W.
Untersuchungen über die Reizschwelle des Drehnachnystagmus.I.
Diss. Freiburg i. Br. 1939

5o. Riecker, O.E.
Der experimentelle Lagenystagmus nach Luminalgaben.
Z. Laryng. Rhinol. 28 (1949), 138

51. Ross, Ellison
Effects of some drugs on the vestibular response to rotation.
Zbl. Hals.-, Nas.- u. Ohrenheilk. 18 (1932), 371

52. Rossberg, G.
Spontannystagmus und Drehschwindel.
Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 165 (1954), 417

53. Rossberg, G. Experimentell-vestibulärer Nystagmus und zentrale Koordination. Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 179 (1962), 567

54. Rossberg, G. Zur Vestibularisuntersuchung mit ruckartigen rotatorischen Reizen. Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 168 (1955), 19

55. Rossberg, G. Kopfstellung und Ergebnis der Vestibularisprüfung. Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 178 (1961), 411

56. Rossberg, G. Klinik der Vestibularisstörungen. Hdb. der Hals-Nasen-Ohren-Heilk. Bd. III, Teil 2 in Vorbereitung

57. Rossberg, G. Ohrmißbildungen und Contergan. Z. Laryng. Rhinol. 42 (1963), 473

58. Rossberg, G.
Kessler, G. Über die Nystagmographie des rotatorischen Nystagmus. Z. Laryng. Rhinol. 32 (1953), 472

59. Rossberg, G.
Kessler, G.
Stelz, J. Ein Drehstuhl mit linearer Beschleunigung. Z. Laryng. Rhinol. 34 (1955), 376

6o. Schwartz, A. De l'action de quelques poisons sur le nystagmus vestibulaire. Ref. Zbl. Hals-, Nas.- u. Ohrenheilk. 14 (193o), 524

61. Stenger, H. H. Schwindelanalyse, Untersuchung. aus Spontan- und Provokationsnystagmus Hdb. Hals-Nasen-Ohrenheilk. Bd. III, Teil 1 (1965), 54o

62. Trincker, D. Physiologie des Gleichgewichtsorgans. Hdb. Hals-Nasen-Ohrenheilk. Bd. III, Teil 1 (1965), 311

63. Trincker, D.
Sieber, J.
Grundlagen einer Funktionsanalyse des peripheren und zentralen vestibulären Systems anhand von Frequenzgang und Zeitganguntersuchungen bei Tier und Mensch.
Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 180 (1962), 591

64. Verdonk, G.
Considération au sujet d'expériences clinique avec un nouvel antihistaminique de synthèse.
Ann. Médical. Gand 8 (1953), 91-98

65. Wasowski, T.
Avertinbehandlung und vestibuläre Reflexe.
Zbl. Halg.-, Nas.- u. Ohrenheilk. 19 (1933), 710

66. Wasowski, T.
Einfluß des Adrenalins und Ephetonins auf die Labyrinthreflexe.
Zbl. Hals.-, Nas.- u. Ohrenheilk. 17 (1932), 154

67. Wasowski, T.
Einfluß des Perrioctans auf die Labyrinthreflexe.
Zbl. Hals.-, Nas.- u. Ohrenheilk. 19 (1933), 770

68. Weil, L.
Erfolgreiche Behandlung von Schwindelzuständen auf der Basis zentraler Arteriosklerose.
Referat Florida J. g. pract. (1954)

69. Wendland, K. L.
Meclizine gegen Erbrechen bei und nach der Pneumencephalographie.
Hippokrates 36 (1965), 75-76

70. Winberg, J.
Universität Göteborg/Schweden
zit. nach "Wissenschaftlichen Mitteilungen der Roerig Pharmazeutika Abteilung der Pfizer GmbH, Karlsruhe" (1963)

71. De Wit, G.
Seasickness, a Labyrinthological Study.
Acta oto-laryng. 108 (1953), 1

72. Zetzmann, Dr. [illegible]. Behandlung bei Schwangerschafts-erbrechen.
Ärztliche Praxis 1 (1961), 30

73. Zielinski, H. . Der postrotatorische Nystagmus und seine Beeinflussung durch Coffein.
Diss. Marburg 1950

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H.-G. Boenninghaus für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung, die er mir bei der Ausführung der Arbeit zuteil werden ließ.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. R. Mittermaier, daß ich an seiner Klinik arbeiten durfte.

Meinen sehr herzlichen Dank möchte ich Frau Margret Müller-Wünsch ausdrücken für ihre stetige Anleitung bei der Ausführung des experimentellen Teils.

Bei der Ausarbeitung des statistischen Teils dieser Arbeit war mir Herr Dr. Friedrich Gebhardt vom Deutschen Rechenzentrum in Darmstadt sehr behilflich. Dafür danke ich ihm vielmals.

Lebenslauf

Geboren am 4. Dezember 1937 in Kassel als zweites Kind des Arztes Dr. Willy Bock und seiner Ehefrau Dr. med. Grete Bock, geb. Alex, erhielt ich nach unserem Umzug nach Arolsen von Ostern 1944 an gemeinsam mit meinem um 1 Jahr älteren Bruder 3 Jahre lang Unterricht bei einer Privatlehrerin. 1947 wurde ich in die 4. Klasse der dortigen Volksschule aufgenommen. Von 1948 an besuchte ich bis 1955 die Christian-Rauch-Schule, Realgymnasium Arolsen. Von 1955 bis Februar 1958 war ich Schülerin der Hermann-Lietz-Schule auf Schloß Hohenwehrda Kreis Hünfeld.

Mit dem Sommer-Semester 1958 begann ich in Marburg das Studium der Zahnmedizin. Nach bestandener zahnärztlicher Vorprüfung im Frühjahr 1961 immatrikulierte ich mich für ein Semester an der Universität in Würzburg, vom Winter-Semester 1961 an besuchte ich die Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main, wo ich am 19. Februar 1964 die zahnärztliche Approbation erlangte.

Frankfurt am Main, den 24. Juli 1965

Hannelore Bock

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

Universität Marburg/Lahn:

Prof. Dr. phil. K. Dimroth	(Organ. Chemie)
Prof. Dr. Drawert	(Botanik)
Prof. Dr. Dr. H. Heuser	(Zahn-Mund- u. Kieferheilkd.)
Prof. Dr. G. Janke	(Zahnärztl. Prothetik)
Prof. Dr. C. Mahr	(Chemie)
Prof. Dr. K. Niessing	(Anatomie)
Priv.-Doz. Dr. Oksche	(Anatomie)
Prof. Dr. G. Petry	(Anatomie)
Prof. Dr. H.-U. Rosemann	(Physiologie u. phys. Chemie)
Prof. Dr. Rollhäuser	(Anatomie)
Prof. Dr. E. Seidel	(Zoologie)
Prof. Dr. K. Utz	(Musik)
Prof. Dr. E. Vogt	(Experimentalphysik)
Prof. Dr. W. Walcher	(Experimentalphysik)
Prof. Dr. G.G. Wendt	(Anthropologie)

Universität Würzburg:

Prof. Dr. Th. Dimmling	(Hygiene u. Mikrobiologie)
Prof. Dr. Dr. D. Haunfelder	(Zahnheilkunde)
Priv.-Doz. Dr. D. Henschler	(Pharmakologie u. Toxikologie)
Priv.-Doz. Dr. G. Klingmüller	(Haut- u. Geschlechtskrankh.)
Priv.-Doz. Dr. H.-J. Kuschke	(Innere Medizin)
Priv.-Doz. Dr. R. Schautz	(Chirurgie)
Prof. Dr. Dr. H. Schlampp	(Zahnheilkunde)
Prof. Dr. Dr. G. Steinhardt	(Zahnheilkunde insbesondere Kieferchirurgie)

Universität Frankfurt/Main:

Prof. Dr. Dr. W. Artelt	(Geschichte der Medizin)
Prof. Dr. H.-G. Boenninghaus	(Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde)
Prof. Dr. J. Frey	(Innere Medizin)
Prof. Dr. Dr. P. Hauser	(Zahnheilkunde)
Prof. Dr. J. Jürgens	(Innere Medizin)
Prof. Dr. G. Kahlau	(Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie)
Prof. Dr. A. Kleinschmidt	(Hygiene u. Bakteriologie)
Dr. W. Koller	(Kieferorthopädie)
Priv.-Doz. Dr. Dr. F. Kreter	(konservierende Zahnheilkunde und Berufskunde)
Prof. Dr. M. Kuck	(Zahnheilkunde, zahnärztliche Prothetik)
Prof. Dr. H. Lapp	(Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie)
Prof. Dr. W. Laubender	(Experimentelle Medizin)
Prof. Dr. K. Luff	(Gerichtliche und Soziale Med.)
Prof. Dr. H. Martin	(Innere Medizin)
Prof. Dr. J. von Reckow	(Zahn-Mund- u. Kieferheilkd.)
Priv.-Doz. Dr. W. Ristow	(Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde)
Prof. Dr. G. Rossberg	(Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde)
Prof. Dr. W. Rotter	(Pathologie)
Prof. Dr. H.-J. Schümann	(Pharmakologie und Toxikologie)
Prof. Dr. G.K. Steigleder	(Dermatologie)
Prof. Dr. E. Ungeheuer	(Chirurgie)
Priv.-Doz. Dr. W. Weber	(Chirurgie und Urologie)
Prof. Dr. E. Westermann	(Pharmakologie und Toxikologie)

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Die Beeinflussung des postrotatorischen Nystagmus durch Bonamine" in der Universitäts Hals-Nasen-Ohren-Klinik zu Frankfurt am Main unter der Leitung von Prof. Dr. med. Richard Mittermaier mit der Unterstützung von Prof. Dr. H.-G. Boenninghaus ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 24. Juli 1965

Hannelore Bock.